

抗血小板薬を超えた薬剤

プレタール[®]開発物語

大塚製薬(株) 医薬営業本部 学術部 (循環器担当) 田中 靖久

■抗血小板剤の研究着手

われわれが抗血小板剤の研究に着手したのは1970年代の前半である。われわれの有していた化合物の中に弱いながら血小板凝集抑制作用があるとの報告から研究がスタートした。現在では、血小板血栓が心筋梗塞、脳梗塞など動脈血栓症の重要な役割を演じていることは周知の事実となっているが、当時は血小板の生理的機能はほとんどわかっておらず、血栓形成に関与する程度であった。このような暗中模索のなかで抗血小板薬の開発に着手した。なお、慢性疾患の血栓症を治療対象と考え、薬剤の投与経路は経口とした。

■リード化合物の発見と挫折

1970年代前半、血小板凝集阻害作用物質として、アスピリン、ジピリダモール、プロスタグランディン (PG) E₁などが知られていた。しかし、アスピリンはアスピリンジレンマを抱えており、PGは半減期が非常に短いなど問題点も抱えていたことより、これら薬剤をドラッグデザインの参考とはせず、当時、われわれの研究所で探索研究を行っていた2-(1H)-キノリノン骨格を用いた誘導体をデザイン、合成し血小板凝集阻害作用のスクリーニングを行った。そのなかで経口投与で非常に強い血小板凝集抑制、抗血栓作用があるシロスタミドが発見された。しかし、残念ながら、この化合物の臨床開発を断念せざるを得なかった。後にこの薬剤の作用機序は、非常に選択性の高いPDE 3 (Phosphodiesterase 3) 阻害であることが判明し、現在でも試薬として、研究に利用されている。

■再チャレンジ

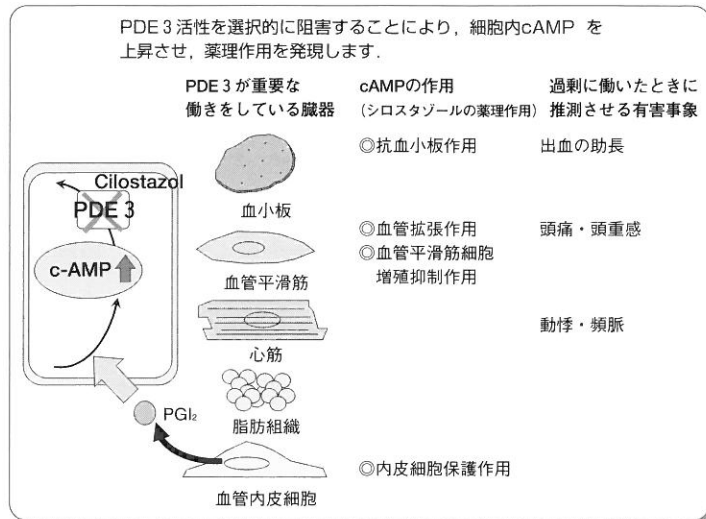
1970年ごろよりプロスタグランディンの研究が盛

んとなり、1975年にTXA₂、1976年にPGL₂が発見されるなど、血栓症に対する血小板の役割が急速に解明され始め、血小板機能が十分わからずに研究に着手したわれわれは、このことで、非常に勇気づけられた。シロスタミドの開発は断念したが、ターゲット疾患を、動脈血栓症である脳梗塞、心筋梗塞、慢性動脈閉塞症とした。さらにこれらが虚血性疾患であることから、血小板凝集抑制のみではなく、臨床症状の改善が期待できる虚血部の血流量を増加させる作用を併せ持つ「血管拡張作用のある抗血小板薬」を目指すこととした。血管拡張作用は、アスピリンにはない作用である。また、多くのPDE阻害薬にみられる心拍数増加を同時に測定し、心臓への作用が少ない薬剤をスクリーニングの一つの目的とした。スクリーニングした化合物のなかから血小板凝集抑制作用、血流量増加作用を持ち、心拍数増加作用は弱いというバランスのとれたシロスタゾールを臨床応用することに決めた。また、後日、シロスタゾールの作用機序も選択的PDE 3阻害作用であることがわかった¹⁾。

現在、シロスタゾールの薬理作用は抗血小板作用²⁾、血管拡張作用³⁾以外に血管平滑筋細胞の増殖抑制作用⁴⁾や内皮細胞への作用⁵⁾⁶⁾が明らかにされており(図)、さらにトリグリセリドの減少、HDL-Cの上昇⁷⁾も示唆されており、血栓性動脈硬化性疾患に対して非常に有用な特性を持つことが明らかにされている。

■臨床試験への挑戦

シロスタゾールの薬理学的特性(脳血流、下肢血流への増加作用が強い)を考え、脳梗塞の後遺症の症状改善と慢性動脈閉塞症: arterio sclerosis obliterans (ASO) の潰瘍の縮小・自覚症状を主要評価項目に、脳梗塞と慢性動脈閉塞症を対象とした臨床



シロスタゾール（プレタール[®]）の薬理作用

試験を1980年代の初頭より行った。残念ながら脳梗塞後遺症の症状改善は、その評価法が主観的評価だけであったため開発がうまくいかずに断念した。しかし、ASOの虚血性諸症状改善を目標に行われた二重盲検比較試験では、潰瘍の縮小率、疼痛や冷感等の自覚症状に有用性が認められた⁸⁾。この試験を基に1988年に日本で「慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛および冷感等の虚血性諸症状の改善」の適応で認可された。商品名は血小板の英語 Platelet からプレタール[®] (Pletaal) と命名した。

■海外への飛躍

日本の臨床使用における高評価を踏まえて、1993年に米国での上市を目指し、米国において臨床試験を開始した。主要評価項目は、日本で行われたASOの自覚症状ではなく、間歇性跛行の歩行距離（痛くて歩けなくなるまでの距離をトレッドミルで測定）という客観的指標とした。間歇性跛行とは、一定の距離を歩行すると下肢の痛みで歩くことができなくなるが、一定の休息で再歩行ができる症状で、慢性動脈閉塞症患者の典型的な初期症状である。プラセボを対象に二重盲検比較試験を8試験行った結果、多くの試験で、投与4週目よりプラセボに比べ明らかな歩行距離の延長が認められた。その8試験の平均値においても、プレタール[®]の歩行距離延長効果の有用性が明らかであった。さらに同時に測定したQOLも有意に優れていたことが証明された⁹⁾。この試験結果を基に、1999年1月に米国FDAから末梢動脈障害：peripheral artery disease (PAD)の間歇性跛行の改善薬として承認を得た。米国において

は、間歇性跛行の治療薬としては15年ぶりの新薬である。この米国でのデータを基に、欧州（2000年イギリス、2006年ドイツ）においても承認が得られ、販売されている。

さらに、2006年米国で行われた間歇性跛行を有した末梢血管障害の長期安全性の試験：Cilostazol A Study in Long-term Effects (CASTLE) が発表された¹⁰⁾。この試験は、シロスタゾールと同じ作用機序を持つ他の経口PDE 3阻害薬が、NYHA分類Ⅲ・Ⅳ度の心不全患者の予後を悪化させたとの報告があり、さらに、シロスタゾールに心拍数増加作用があるため長期予後に対する懸念があるため、承認時にFADより指示されたプラセボ対象ランダム化二重盲検比較試験である。結果は、^{きん}危惧された予後の悪化は認められずに、むしろ脳卒中の有意な低下が認められた。

■脳梗塞（心原性脳塞栓症を除いた）再発抑制¹¹⁾の適応追加

1980年代には、脳循環改善薬として開発を試みたが、脳梗塞慢性期後遺症に対する客観的効果が不十分であったためプレタール[®]のよさを引き出せずにいた。抗血小板薬の最終目標は血栓症の抑制である。本来のシロスタゾールの薬理特性を生かすべく1992年より心原性脳塞栓症を除いた脳梗塞患者の再発抑制を目的に臨床試験：Cilostazol Stroke Prevention Study (CSPS) を開始した。当時、アスピリンが日本国内において脳梗塞の適応を有していなかったため、また、チクロピジンは日本での常用量200mg/日での脳梗塞再発抑制のエビデンスが存在しなかった

ため、プラセボを対照薬として二重盲検比較試験を行った。また、この試験は、日本人で初めて脳梗塞再発抑制を目的とした前向き長期投与試験でもある。平均投与期間は約21カ月であった。1998年に試験結果が発表となり、プレタール®投与群において、統計学的に有意に脳梗塞の再発リスクを軽減(40.3%)した。そのみならず、日本人で多いラクナ梗塞患者でもアテローム血栓性梗塞と同等の効果が示され、さらに、抗血小板薬のリスクである脳出血がプラセボと変わらなかったことは特筆すべき結果でもあった。プレタール®臨床効果が高く、出血の有害事象が他の抗血小板薬ほどは多くない理由として、シロスタゾールの新たに見つかった「内皮細胞への作用」によるものと現在では考えられている。この試験を基に、2003年に「脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)の再発抑制」での適応追加が認可された。もし、脳循環改善剤の適応を有していれば、「脳梗塞再発抑制」の適応追加のための試験を行うことは考えずに、1990年代後半の脳代謝改善薬の適応削除の波にのまれていたかもしれない。諦めることなくプレタール®の特性を再考しつづけたことが、薬剤の本来の効果を証明すべき試験に結びついたと考えている。

■最後に

現在、プレタール®は日本、米国、ドイツやアジア各国の23カ国で承認されている。国際的な薬剤とすべく米国での臨床試験を行い、日本において脳梗塞再発抑制の臨床試験を行えたのも、多くの日本の先生方がプレタール®を高く評価していただいた賜物であると考えている。

また、世界各国の多くの先生方の研究により、開発当時のコンセプトである「血管拡張作用を併せ持つ抗血小板薬」から飛躍し、内皮細胞への作用、血管平滑筋細胞増殖抑制など多面的な作用を有する薬剤であることもわかってきた。

プレタール®は頭痛、頻脈という薬理特性からくる副作用も有している。患者に適切に使用していただくために、効果だけではなく、副作用情報も含めて適切に情報収集・提供を続けていくことが大塚製薬の使命と考えている。

[参考文献]

西隆夫, 木村征夫, 中川量之. 抗血小板剤シロスタゾールの研究開発. 薬学雑誌 2000; 120: 1247-60.

[引用文献]

- 1) Sudo T, Tachibana K, Toga K et al. Potent effects of novel anti-platelet aggregatory cilostamide analogues on recombinant cyclic nucleotide phosphodiesterase isozyme activity. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 347.
- 2) Yasunaga K, Mase K. Antiaggregatory effect of oral cilostazol and recovery of platelet aggregability in patients with cerebrovascular disease. *Arzneimittelforschung* 1985; 35 (7a): 1189-92.
- 3) Kawamura K, Watanabe K, Kimura Y. Effect of cilostazol, a new antithrombotic drug, on cerebral circulation. *Arzneimittelforschung* 1985; 35 (7a): 1149-54.
- 4) Takahashi S, Oida K, Fujiwara R et al. Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 900-6.
- 5) Hashimoto A, Miyakoda G, Hirose Y et al. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A-and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism. *Atherosclerosis* 2006; 189: 350-7.
- 6) Omi H, Okayama N, Shimizu M et al. Cilostazol inhibits high glucose-mediated endothelial-neutrophil adhesion by decreasing adhesion molecule expression via NO production. *Microvasc Res* 2004; 68: 119-125.
- 7) Elam MB, Heckman J, Crouse JR et al. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1942-7.
- 8) 大塚製薬株式会社 社内資料
- 9) Thompson PD, Zimet R, Forbes WP et al. Meta-analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1314-9.
- 10) Hiatt WR et al. *J Vasc Surg* (in press)
- 11) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 914: 7-57.